



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 401/12, A61K 31/415 A61K 31/44	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/19710 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Dezember 1991 (26.12.91)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01057 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juni 1991 (07.06.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 18 642.3 11. Juni 1990 (11.06.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : REITER, Winfried [DE/DE]; Emmishofer Str. 8, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): GRÖMMINGER, Konrad ; Schorenweg 6A, D-7768 Stockach 13 (DE). KOHL, Bernhard ; Heinrich-v.-Tettingen-Str. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01057 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juni 1991 (07.06.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 18 642.3 11. Juni 1990 (11.06.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : REITER, Winfried [DE/DE]; Emmishofer Str. 8, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): GRÖMMINGER, Konrad ; Schorenweg 6A, D-7768 Stockach 13 (DE). KOHL, Bernhard ; Heinrich-v.-Tettingen-Str. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01057 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juni 1991 (07.06.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 18 642.3 11. Juni 1990 (11.06.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : REITER, Winfried [DE/DE]; Emmishofer Str. 8, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): GRÖMMINGER, Konrad ; Schorenweg 6A, D-7768 Stockach 13 (DE). KOHL, Bernhard ; Heinrich-v.-Tettingen-Str. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: NEW SALT FORM (54) Bezeichnung: NEUE SALZFORM (57) Abstract <p>5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H- benzimidazol sodium salt monohydrate and a process for producing it are disclosed.</p> (57) Zusammenfassung <p>Das 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-monohydrat und Verfahren zu seiner Herstellung werden offenbart.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Salzform

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die neue Salzform eines bekannten pharmazeutischen Wirkstoffes, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt wird.

Bekannter technischer Hintergrund

Aus dem europäischen Patent 166 287 ist die Verbindung 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol bekannt.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine neue Salzform des 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalzes, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie

- einen Wassergehalt von 4,0-4,5 % aufweist,
- einen Schmelzpunkt von ca. 150-153 °C hat,
- schwerlöslich in Aceton ist und
- in Form kubischer Kriställchen kristallisiert.

Die erfindungsgemäße neue Salzform, die aufgrund des Wassergehaltes von 4,0 bis 4,5 % als Monohydrat bezeichnet werden kann, unterscheidet sich von einer weiteren Hydratform (die als 1,5-Hydrat bezeichnet werden kann und die einen Wassergehalt von 6,0-6,5 % aufweist, einen Schmelzpunkt von 137-140 °C hat, leichtlöslich in Aceton oder anderen niederen Ketonen ist und in Form feiner Nadeln kristallisiert) in überraschender und vorteilhafter Weise.

Das erfindungsgemäße Monohydrat besitzt in wäßrigem Phosphatpuffer (pH 7,4) bei 22 °C eine 5- bis 10-fach höhere Lösegeschwindigkeit als das 1,5-Hydrat. Darüberhinaus weist das Monohydrat - gemessen in Anwesenheit von Bodenkörper - eine etwa doppelt so große Grenzlöslichkeit (13×10^{-4} mol/l) in Phosphatpuffer (bei 22 °C, pH 7,4) auf wie das 1,5-Hydrat (Grenzlöslichkeit $6,2 \times 10^{-4}$ mol/l).

Weiterhin erweist sich das Monohydrat überraschenderweise als nicht hygroskopisch. So nimmt es bei Temperaturen von 20 bzw. 30 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80 % bei der Lagerung kein Wasser auf (keine Umwandlung in das 1,5-Hydrat!).

Das Verfahren zur Herstellung des Monohydrates, das ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist, erweist sich ebenfalls als besonders vorteilhaft, da das Monohydrat durch Vorlegen der freien Verbindung in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, durch Zugabe von Natronlauge sofort in besonders reiner Form erhalten wird (Auskristallisieren des in Aceton schwer löslichen Monohydrats im Gegensatz zum 1,5-Hydrat, das in Aceton leicht löslich ist). Alternativ kann das Monohydrat durch Auflösen des 1,5-Hydrates in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, zur Kristallisation gebracht werden.

Als niedere Ketone seien beispielsweise Ethylmethylketon (2-Butanon), Methylisobutylketon (4-Methyl-2-pentanon) oder Diethylketon (3-Pentanon) genannt.

Beispiele1. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g (26,08 mMol) 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol werden in 50 ml Aceton unter schwachem Erwärmen gelöst. Durch Zusatz einer Lösung von 1,054 g Natriumhydroxid (26,34 mMol) in 3 bis 30 ml Wasser entsteht die Titelverbindung, welche beim Abkühlen unter Rühren auskristallisiert. Ausbeute: 9,72 g = 92 % d.Th. (Wassergehalt: 4,0 %).

2. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g (26,08 mMol) 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol werden in 50 ml Ethylmethylketon unter schwachem Erwärmen gelöst. Durch Zusatz einer Lösung von 1,054 g Natriumhydroxid (26,34 mMol) in 3 bis 30 ml Wasser entsteht die Titelverbindung, welche beim Abkühlen unter Rühren auskristallisiert. Ausbeute: 9,62 g = 91 % d.Th. (Wassergehalt: 4,0 %).

3. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-1,5-hydrat werden unter schwachem Erwärmen in 40 - 80 ml Aceton gelöst. Beim Abkühlen und Rühren der Lösung (ca. 20 Std.) kristallisiert das Monohydrat aus. Ausbeute: 9,10 g = 93,2 % d.Th. (Wassergehalt 4,2 %).

4. 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-monohydrat

10 g 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz-1,5-hydrat werden unter schwachem Erwärmen in 40 - 80 ml Ethylmethylketon gelöst. Beim Abkühlen und Rühren der Lösung (ca. 20 Std.) kristallisiert das Monohydrat aus. Ausbeute: 9,25 g = 94,9 % d.Th. (Wassergehalt: 4,1 %).

Gewerbliche Anwendbarkeit

Das erfindungsgemäße Monohydrat stellt eine neue Salzform des 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol dar, die sich in hervorragender Weise sowohl für die Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes, als auch für die Anwendung am Patienten eignet.

Bei der Herstellung der neuen Salzform kann auf ein wohlfeiles, wenig toxisches Lösungsmittel (Aceton) zurückgegriffen werden, das gut wieder aufgearbeitet und daher im Kreisprozess wieder eingesetzt werden kann. Das Monohydrat selbst fällt sofort in besonders reiner, kristalliner Form an, die gut abgesaugt und leicht getrocknet werden kann.

Aufgrund des konstanten Wassergehaltes des Monohydrates und aufgrund der Tatsache, daß das Monohydrat nicht hygroskopisch ist, erscheint diese Salzform, durch deren Einsatz ein konstanter Wirkstoffgehalt in besonderer Weise gewährleistet ist, hervorragend geeignet für alle Arzneimittelformulierungen, in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegt (z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln etc.).

Aufgrund der hohen Lösegeschwindigkeit und der hohen Grenzlöslichkeit ist die neue Salzform besonders gut geeignet für alle Darreichungsformen, bei denen eine schnelle und quantitative Auflösung des Wirkstoffes und somit ein rascher und sicherer Wirkungseintritt gewährleistet sein muß. Besonders geeignet ist die neue Salzform daher für die orale Applikation.

Bei der Humananwendung hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, die neue Salzform bei der oralen Anwendung in einer Tagesdosis von 10 bis 60 mg, vorzugsweise 20 bis 40 mg {bezogen auf die freie Verbindung 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol} zu verabreichen.

Patentansprüche

1. Hydrat des 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalzes, das aufgrund seines Wassergehaltes in etwa als Monohydrat bezeichnet werden kann.
2. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wassergehalt 4,0 - 4,5 % beträgt.
3. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Schmelzpunkt ca. 150-153 °C beträgt.
4. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es schwerlöslich in Aceton ist.
5. Hydrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form kubischer Kriställchen kristallisiert.
6. Verfahren zur Herstellung des Hydrates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, mit Natronlauge umgesetzt und das auskristallisierende Hydrat abtrennt.
7. Verfahren zur Herstellung des Hydrates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natrium Salz-1,5-hydrat in Aceton oder einem anderen niederen Keton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, auflöst und das auskristallisierende Hydrat abtrennt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/01057

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ C 07 D 401/12 A 61 K 31/415 A 61 K 31/44		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	C 07 D 401/00 A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0166287 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIKGESELLSCHAFT) 2 January 1986 (cited in the application) -----	
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search 21 August 1991 (21.08.91)		Date of Mailing of this International Search Report 3 October 1991 (03.10.91)
International Searching Authority European Patent Office		Signature of Authorized Officer

EP 9101057
SA 47849

FILED FOR RECORD

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/01057

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.C1.5 C 07 D 401/12 A 61 K 31/415 A 61 K 31/44

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.C1.5	C 07 D 401/00 A 61 K 31/00

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0166287 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIKGESELLSCHAFT) 2. Januar 1986 (in der Anmeldung erwähnt) -----	

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
21-08-1991	03. 10. 91
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten Falk Heck

EP 9101057
SA 47849

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/09/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0166287	02-01-86	AU-B- 578703	03-11-88
		AU-A- 4364085	19-12-85
		CA-A- 1254215	16-05-89
		JP-A- 61022079	30-01-86
		US-A- 4758579	19-07-88

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82